

図1 わが国の小学生における気管支喘息の有症率の経年的推移

(日本アレルギー学会：喘息予防・管理ガイドライン2009. 協和企画, 2009, p24より転載)

傾向にあることが報告されています。

- ②小児では、複数の報告でほぼ10年間で1.5～2.0倍程度の増加が報告されています(図1)。
- ③成人では、1986年、1999年、2006年に藤枝市で行われた調査で、医師の診断による生涯喘息有病率がそれぞれ2.1%、3.9%、6.9%と上昇傾向にあることが報告されています。

(5) 有病率の男女比

- ▶国際的にも若年ほど男優位で、思春期以降は女優位となります。本邦では発症時の男女比は乳幼児例で2.8、幼児例で1.5程度、10歳以後では1.0を割るとされています。

(6) 発症年齢

- ▶小児では乳幼児発症が多く、成人喘息では成人発症、特に中高年発症が多いとされています(図2)。

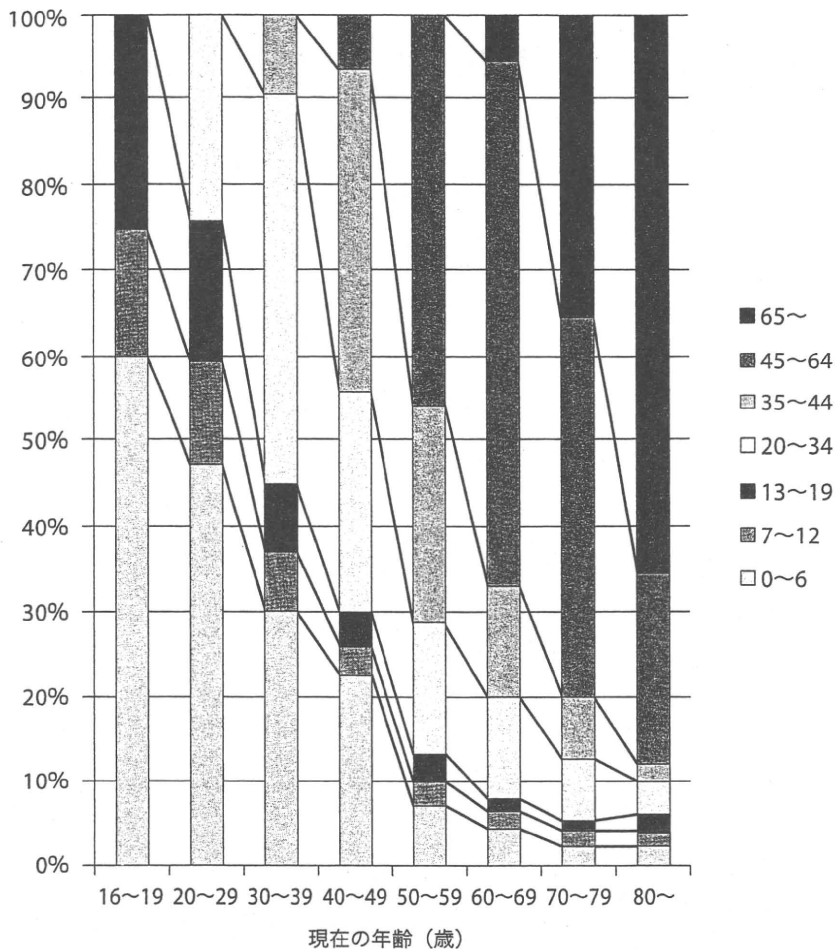


図2 現在の年齢階級別の発症年齢

(福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博 他: 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査——国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー59(1): 37-46, 2010より引用改変)

文献

- 1) 赤澤 晃: 気管支喘息の有病率・罹患率およびQOLに関する全年齢階級別全国調査に関する研究—平成17年度報告書(厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業), 2006.
- 2) Yuma Fukutomi, Hiroyuki Nakamura, Fumio Kobayashi, et al: Nationwide Cross-Sectional Population-Based Study on the Prevalences of Asthma and Asthma Symptoms among Japanese Adults: *Int Arch Allergy Immunol* 153 (3): 280-287, 2010.

福富友馬, 谷口正実, 秋山一男

2. 有病率と喘息死の推移と現状（成人）

岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科 谷本 安
 国立病院機構南岡山医療センター 高橋 清

1. 成人の喘息有病率

気管支喘息の有病率は、国内外ともに主に期間有症率で比較・検討されている。わが国の成人喘息有症率については、1957年から各地域で企業の社員や住民などを対象に調査が行われている。その中で藤枝市における調査は経時的に行われ、1986年の中川による調査では3.15%であったが1999年には4.15%と増加している。平成8年度の厚生労働省長期慢性疾患研究事業における、成人を対象としたATS-DLDの質問票の調査では、最近2年間の期間有症率（現症）1.7%、2年前までの累積罹患率（既往）1.3%で、合計の累積罹患率が3.0%と報告されている。

2. 成人喘息有症率の調査結果

a. 平成18年度の全国調査

平成18年度に実施された厚生労働科学研究「気管支喘息の有病率・罹患率およびQOLに関する全年齢階級別全国調査に関する研究（班長：赤澤 晃）」の全国成人喘息有症率調査では、協力可能な10地域を選定し住民台帳等から2,000人以上を抽出し、国際的評価指標ECRHS（European Community Respiratory Health Survey）の翻訳版を用いて、調査員による訪問調査あるいは郵送調査を

表1 全国成人喘息有症率調査データ

	対象数（人）	期間有症率（%）	喘息と診断されている人の 期間有症率（%）
全年齢層（20～79歳）	23,483	10.1 [男性 11.3, 女性 9.0]	4.2 [男性 4.1, 女性 4.3]
若年層（20～44歳）		9.3 [男性 9.7, 女性 8.9]	5.3 [男性 5.1, 女性 5.5]
北海道上士幌町	3,065	11.2	4.3
東京都世田谷区*	1,823	12.3	5.6
神奈川県相模原市*	3,614	10.3	5.4
富山県婦中町	2,898	9.3	3.2
岐阜県御嵩町	1,507	9.3	2.8
静岡県藤枝市	2,596	7.2	3.5
愛知県長久手町*	1,286	9.2	4.2
岡山県倉敷市*	2,273	9.5	5.1
広島県安芸太田町	2,109	12.4	4.3
高知県南国市	2,312	9.5	3.8

*：人口密度の高い地域

行った。全体の回収率は70.6% (回収数23,483人, 男性11,422人/女性12,061人)で、北海道から西日本まで比較的万遍なく、また人口密度の異なる地域がいくつか選択されている(表1)¹⁾。

期間有病率(表1)は、20~79歳の全年齢層で10.1%であった。ヨーロッパにおけるECRHSの対象年齢に合わせた20~44歳では9.3%であった。男女別では男性の全年齢層で11.3%, 20~44歳で9.7%, 女性ではそれぞれ9.0%, 8.9%と、いずれの年齢層でも男性のほうがやや高率であった。なお、性別、年齢層をマッチさせた各地域の期間有病率は、人口密度の高い都市部の4地域と郡部の6地域の間有意差はみられなかった。一方、医師により喘息と診断されている人の期間有病率は全年齢層で4.2%, 20~44歳では5.3%で、男女別ではいずれの年齢層でも男性より女性でやや高かった。さらに、都市部では郡部に比べ期間有病率が有意に高いという結果であった。

b. 2007年の倉敷市の調査

平成18年度の全国調査に引き続き、再度倉敷市の同エリアで調査を行った。特に高齢者のCOPD症例の混在を確認するため、COPDに関する質問項目をECRHS質問票に加えて改めて検討した。表2に主な質問項目を示す。対象は40歳以上の976例。質問1の喘息の期間有病率は8.9% (男性45例, 女性43例), 男女別では、男性9.5%, 女性8.5%と男性が多かった。追加された質問11「これまでに肺気腫、慢性気管支炎、COPDと診断されたことがありますか」に「はい」と回答したCOPDの有病率は5.33% (男性28例, 女性24例)で、男性5.9%, 女性4.8%であった。年齢層別に男女の割合をみると、50歳代が男性7.1%, 女性20.8%, 60歳代が男性25.0%, 女性29.2%と比較的若い年齢層の女性が多く、COPDと確定してよいのか問題があると思われる。次に質問1および質問11に「はい」と回答した喘息とCOPD合併例は28.4% (25/88例)で、質問11のみ「はい」と回答した純粋なCOPDと考えられる例は11.6% (103/885例)であった。

そこで、喘息とCOPDの合併例の中に純粋のCOPDがどの程度紛れているかを調べるため、さら

表2 健康調査票 (喘息有病率/一次調査)

喘息 有病率	
Q1	「あなたは、最近12カ月の間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？」
COPD 有病率	
Q8	「あなたは、これまで年間に3か月以上ほぼ毎日咳や痰が出たことが、2年以上連続してありましたか？」
Q9	「あなたは、これまで少なくとも1年以上タバコを吸っていたことがありますか？」
Q10	「あなたは、普段の日常生活において、労作時に息切れを感じるがありますか？」
Q11	「あなたは、これまでに肺気腫、慢性気管支炎、COPDと診断されたことがありますか？」
Q1	→ 喘息
Q11	→ COPD
Q9+Q8	} → COPD (疑い)
Q9+Q10	
Q1+(Q11, Q9+Q8, Q9+Q10)	→ 喘息+COPD

表3 アレルギー専門医による二次調査票 (1)

アンケート調査を基にした新分類:	A 群 (BA)	B 群 (BA+COPD)	C 群 (COPD)
Q1 「12ヵ月以内にゼーゼーがあった」	+	+	+
Q5 「喘息に罹ったことがある」	+	+	-
Q8 「咳・痰が3ヵ月×2年以上」	-~+	-(PE), +(CB)	-(PE), +(CB)
Q9 「1年以上のタバコ歴」	-	+	+
Q10 「労作時呼吸困難」	-~+	+	+
Q11 「COPD の診断」	-	+	+
Q20 「PE, CB, COPD」	-	+	+

アンケート質問による診断: _____ 群

PE: 肺気腫, CB: 慢性気管支炎

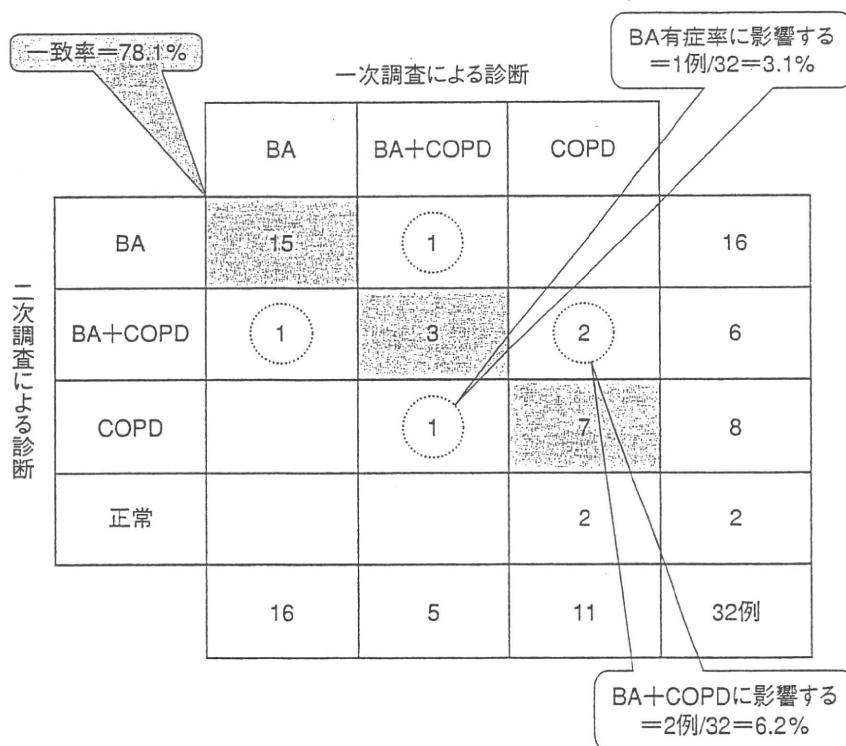


図1 一次調査・二次調査による診断結果

に二次調査を行った。表3に示す質問票を用いて、受診により専門医が再度問診を行い分類した。さらに理学所見, IgE値, CBC・喀痰, X線・CT, DLcoを含む肺機能などの検査を行った。一次調査と二次調査の結果を図1に示す。最終的な症例数は32例で、診断の一致率は78.1%であった。一次調査と二次調査との診断の違いについては○で示した箇所であるが、喘息有症率に影響するのは1例(3.1%)、一方、喘息とCOPDの合併率に影響するのは2例(6.2%)であった。

3. 喘息死

a. 喘息および COPD の死亡数

全国的統計によると喘息死は 1999 年以降順調に減少し、2008 年には 2,348 人となっている。そのうちの 85% が 65 歳以上の高齢者であり、喘息死における高齢者の比率が非常に高いことが問題となっている。したがって、今後の対策として高齢の喘息死をいかに減らすかということが重要である。平成 22 年度の厚生労働省による「人口動態統計」の速報では 2009 年の喘息死はさらに下回り、引き続き喘息死は減少傾向となっている。一方、COPD の死亡数は年々増加している。年齢別にみると 79 歳まではほぼ横ばいの増加であるが、80 歳以上では明らかに増え続けており、COPD 全体の死亡数の増加につながっている。

b. 岡山県における喘息死予防対策

岡山県の喘息死亡率は全国平均と比べ高くなっているが、2000 年以降は徐々に全国平均に近づいてきている。年齢別の死亡者数をみると、他の都道府県と同様に、2002 年以降 70 歳以上の高齢者の喘息死が非常に多い。2003～2005 年までの岡山県下の保健所別喘息死亡率をみると、地域によっては年ごとに急に減少する場合もあるが、5 年間の合計では県北部の喘息死亡率が高い。この要因として、県北部に呼吸器・アレルギー専門医が少なく、吸入ステロイド薬の使用量が他の地域に比べて少ないことがあげられる。

岡山県では 2007～2008 年に健康福祉部健康対策課が中心となって、病院や医療従事者および患者会などで構成された地域医療連絡協議会を設置し、厚生労働省による「喘息死ゼロ作戦」を実施した。図 2 に岡山県健康対策課による対策事業の概要を示す。南岡山医療センター、岡山大学病院が中心となり岡山県喘息対策検討会を開き、保健所単位で主に喘息の診療従事者を対象とした研修会を行い、県南部あるいは県北部エリアで公開講座等を開催した。県北部には喘息診療の専門機能を有する病院の数が少ないため、中心となる津山中央病院とかかりつけ医との病診連携を図る目的で、喘息患者カードや喘息コントロールテスト（ACT）等の普及、ステロイド薬吸入指導など、さまざまな啓発活動に努めてきた。

県民対象の公開講座や医療従事者向けの研修会を行い、活動の前後でアンケート調査を行った。医療従事者を対象にしたアンケートの結果では、喘息患者を有する病院において患者カードや ACT の名前を知らない割合が研修前にはそれぞれ 44%、31%であったのが、研修後にはそれぞれ 10%、10%となり認知度が増えた（図 3）。また、名前だけでなく内容を知って活用している割合も患者カードは 0%から 20%へ、ACT は 14%から 40%となり、効果が上がってきていると思われる。喘息死ゼロ作戦を展開している 2008 年の喘息死亡率は、岡山県は全国でワースト 13 位と、以前より改善したが、今後もさらに喘息死が減少して全国平均に近づくことを期待している。

都道府県別の COPD 死亡率についてみると、喘息死亡率の低いところは COPD の死亡率も低く、逆に喘息死亡率の高いところは一様に COPD 死亡率も高くなっている。この結果より、喘息死亡率

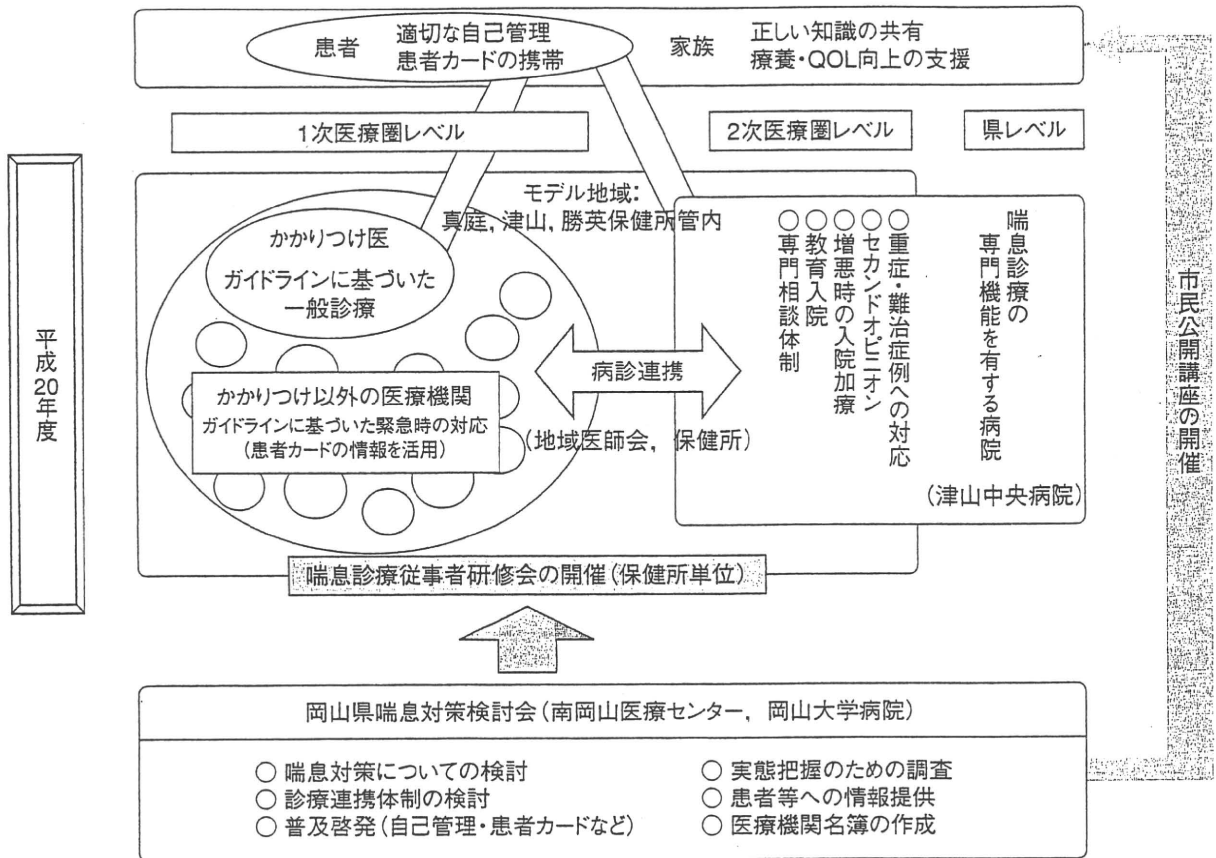


図2 アレルギー疾患特別対策事業の概要(岡山県健康対策課)

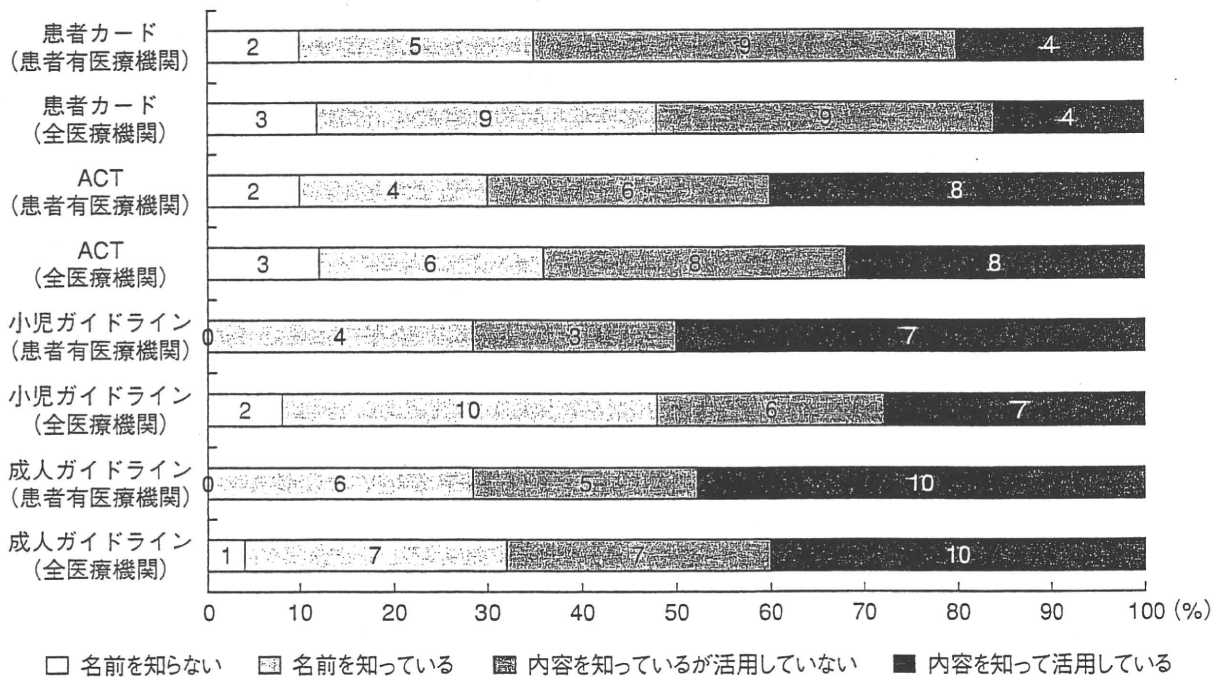


図3 研修後アンケート集計結果

医療機関数: 病院5, 診療所20

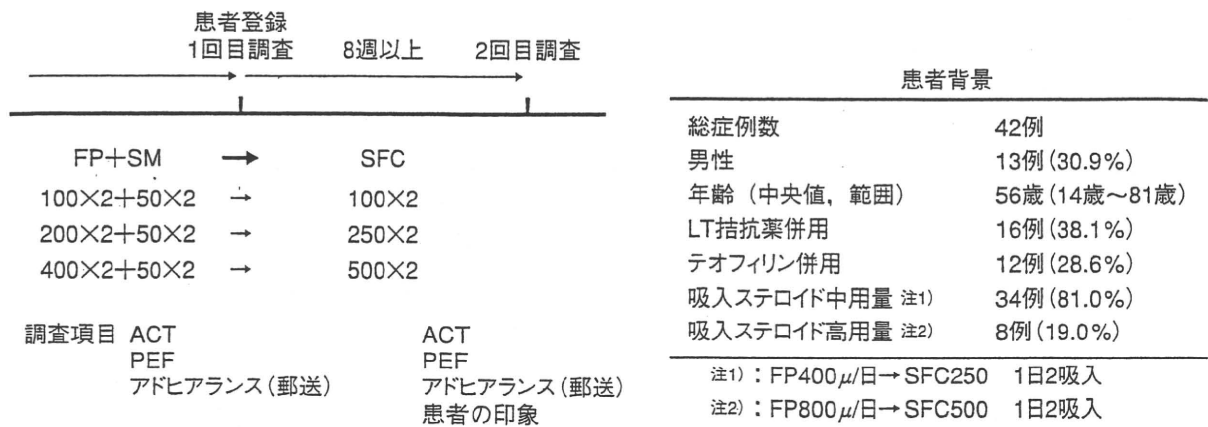


図4 方法および患者背景

を減らす対策と COPD 死亡率を減らす対策は、セットで考えてもよいと思われる。

4. アドヒアランス

喘息死の減少、特に高齢者の喘息死を減らすためには服薬アドヒアランスが問題となる。わが国における吸入ステロイド薬の使用率は十分とはいえず、その背景に喘息治療の複雑さ、吸入の煩わしさが指摘されている。そこで、吸入ステロイド薬 (ICS)/長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の配合剤の使用によりアドヒアランスの向上がもたらされるかを検討した。対象は必ずしも高齢者に限らないが、岡山県の吸入療法研究会の参加施設においてフルチカゾン (FP) とサルメテロール (SM) の両剤を使用中の患者で、FP/SM 配合剤 (SFC) への変更により①主要評価項目である吸入アドヒアランス、および②副次評価項目である ACT と PEF を用いた喘息コントロール状態、について SFC 変更前後で比較した。方法および患者背景を図 4 に示すが、低用量群の該当はなかった。変更後の SFC 使用期間は 8 週以上とし、8 週以上経過した時点で評価を行い、吸入アドヒアランスは 5 段階にスコア化 (1~5 点) した。

結果は、FP, SM とも SFC に変更後の吸入アドヒアランスは有意に改善した ($p < 0.005$, $p < 0.001$)。吸入アドヒアランスが改善しなかった群では単剤服用時からアドヒアランスが比較的良好で、配合剤に変更後もアドヒアランスが保たれている症例がほとんどであった。一方、吸入アドヒアランスが改善した群は、FP, SM の各単剤服用時のアドヒアランスがあまりよい状態ではなかったが、配合剤への変更により改善した。

喘息コントロール状態についても、変更後の ACT の合計点数および PEF は有意に改善した ($p < 0.01$, $p < 0.001$)。なお、ACT の項目別にみても変更後は全項目で有意に改善していた ($p < 0.05$)。さらに吸入アドヒアランスの改善群と非改善群別の比較では、ACT も PEF も両群とも改善傾向あるいは有意な改善がみられた。すなわち、吸入アドヒアランス改善群のみならず非改善群において

も、配合剤への変更によりコントロール状態が改善することが示された。SFCに変更後の患者の印象も、不変と良好を合わせて96.7%であった。アドヒアランスに関する検討は、海外ではいくつかの報告^{2~5)}があるが、いずれもデータベースを利用したレトロスペクティブスタディである。わが国においてはSFCへの変更による喘息コントロール状態の改善を検討した報告はあるが、アドヒアランスを評価した報告はないということで今回われわれの検討結果を紹介した。今後は、特に高齢の喘息患者についてアドヒアランスの改善のために、吸入薬剤数、1日の吸入回数や1回の吸入回数などの検討が必要と考える。

おわりに

全国調査による成人喘息の期間有症率は10.1%、医師に喘息と診断されている人の期間有症率は4.2%であった。ECRHSの調査票を用いた初めての全国的な調査であり、特にECRHSの対象年齢20~44歳のデータは国際的に比較・検討しうる重要な報告である。

また、わが国の喘息死亡率は順調に減少しているが、全体の喘息死数に占める高齢者の割合が高く、高齢者の喘息死予防対策は今後の課題である。さらに、高齢者における喘息とCOPDの鑑別・合併の問題についても高齢化社会に向けて重要であり、薬物療法のアドヒアランス改善も検討する必要があると考える。

文 献

- 1) Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, et al. Nationwide Cross-Sectional Population-Based Study on the Prevalences of Asthma and Asthma Symptoms among Japanese Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 280-7.
- 2) Delea TE, Stanford RH, Hagiwara M, et al. Association between adherence with fixed dose combination fluticasone propionate/salmeterol on asthma outcomes and costs. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3435-42.
- 3) Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 899-904.
- 4) Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2005; 99: 1263-7.
- 5) Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245-51.

秀 道広, 信藤 肇

広島大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科学

systematic reviewはp184-199参照

アトピー性皮膚炎のスキンケアについては、2002年までは主に個々の保湿外用薬の有用性について報告されていた。今回2003年1月から2009年9月までに発表されたスキンケアに関する文献を網羅的に検索したところ、17例のRCTを含む25例の文献が該当した。これらの文献では、新たに数種類の保湿外用薬、入浴剤、石鹸等の有効性が報告されたほか、保湿外用薬がアトピー性皮膚炎の寛解を維持する効果について報告されていた。また小児アトピー性皮膚炎の治療に保湿外用薬を併用することで、ステロイド外用薬単剤を使用した場合に比べて少量のステロイド外用薬で同等の効果が得られたことが報告されていた。さらに学校でのシャワー浴の実施の仕方とエビデンスが報告されていた。今後さらに保湿外用薬の具体的な使用法やセルフケアについてのエビデンスの蓄積が期待される。

はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)の治療には、皮膚炎を鎮静化させるためのステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による薬物療法が必要であるが、それとともに悪化因子への対策とスキンケアが重要な治療の柱として位置づけられている。特に保湿剤の外用、入浴・シャワー浴による清潔保持、皮膚に刺激を与えやすい衣服・下着への配慮などのスキンケアにより、皮膚水分保持能の低下、かゆみ閾値の低下、易感染性などの皮膚機能の異常を補正する効果が期待できる。

前回のEBMデータ集におけるスキンケアの検討は、主に個々の保湿外用薬等を単独に使用した場合の有効性に関するものであったが、近年、それらに加えて保湿外用薬による寛解維持

期間の延長やステロイド外用薬を減量する効果についてエビデンスが報告されている。

今回、我々は前回のスキンケアに関するEBM報告¹⁻¹⁵に加え、2003年からの新規報告をまとめてEBM表を作成し、評価を行った。また今回、保湿外用薬以外にシャワー浴についての報告があり、併せて検討した。

研究目的

ADに対する保湿外用薬の有効性と安全性に関して行われた臨床研究、ならびに皮膚の清潔を目的としたシャワー浴、入浴に関する臨床研究の報告を網羅的に収集し、EBMの視点で吟味、解析した。

研究方法

検索データベースはPubMedおよび医中誌を用い、前回報告以降に発表(2003年1月以降・2009年9月まで)された文献を検索した。ただし前回すでに報告した論文は除外した。

PubMedでは以下の検索式で文献を収集し、()に示す数の文献が得られた。

#1 [atopic dermatitis OR atopic eczema]
(5,675報)

#2 [skin care OR emollient OR moisturizer
OR TEWL OR bathing] (13,759報)

#3 #1 AND #2 (418報)

#4 [controlled study OR comparative study
OR clinical study] (825,671報)

#5 #3 AND #4 (140報)

140文献の中から目的に合致した13件を検討の対象とした。そのうちRCTは11件であった。

医学中央雑誌では以下の検索式で文献を収集し、それぞれ()に示す数の文献が得られた。

#1 [(アトピー性皮膚炎) AND (メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)] (370報)

#2 [(スキンケア or 保湿 or 入浴 or シャワー浴) AND (メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)] (597報)

#3 #1 AND #2 (48報)

48文献のうち、目的に合致した文献は12件であり、RCTは6件であった。

研究結果

■ アトピー性皮膚炎の症状に対する保湿外用薬の効果

ADに対する種々の保湿外用薬の効果が検討されていた。

本邦では、川島らがヘパリン類似物質含有製

剤、尿素製剤およびワセリンの保湿効果をランダム化試験にて評価している¹⁶。皮疹の重症度が軽微なAD患者36名をヘパリン類似物質含有製剤外用群、尿素製剤外用群およびワセリン外用群に振り分け、1日2回、3週間外用し、その後1週間の無治療観察期間をとり、角層水分量、経表皮水分喪失量、皮膚所見で有効性の評価を行った。すべての保湿薬で塗布1週間後から角質水分量が増加し、外用期間中は有意な増加が認められた。なかでもヘパリン類似物質含有製剤外用群は、尿素製剤およびワセリン製剤群に比べ、有意に高い角質水分量であった。また外用後の無治療観察期間では、ヘパリン類似物質含有製剤外用群の角質水分量のみが、開始時に比べて有意に高値であった。

ほかの保湿外用薬成分としては、精製ツバキ油¹⁷、合成セラミド¹⁸、海水濃縮ミネラル¹⁹⁻²¹などの有効性が報告されていた。またそのほかにジアミド誘導体配合入浴剤²²、シャワー時に使用する5% Dead sea salt²³、12% ammonium lactate + 20% ureaを含む液状石鹸²⁴などの有効性が報告されていた。

■ アトピー性皮膚炎寛解維持における保湿外用薬の有効性

ADの増悪期にはステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏の外用により速やかに炎症症状を抑えることが必要であるが、その後はステロイド外用薬をランクダウンしながら、保湿外用薬を使用し、皮膚炎が寛解した状態を長く維持することが大切である。

Szczepanowska²⁵らは、52例のADに対しステロイド外用薬(0.1% methylprednisolone aceponate cream)を1日1回2週間外用するステロイド単独群と、同様のステロイド外用薬に加えて保湿外用薬(Balium Baby[®] Cream)を外用する保湿剤併用群に振り分けたRCTを行っている。また2週間経過後は、ステロイド単独群ではまったく外用を行わず、保湿剤併用群

では保湿外用薬のみの外用を継続して4週間観察した。その結果、両群とも2週間の治療後のEczema Area and Severity Index (EASI)は有意に改善したが、乾燥症状の改善はステロイド単独群より保湿剤併用群が有意に大きく、かゆみについても保湿剤併用群においてより早期から改善する傾向にあった。さらに保湿剤併用群は、ステロイド単独群と比較してステロイド外用中止後の乾燥症状とかゆみの改善が長期間継続していた。

2009年Wirénら²⁶は、55例のAD患者を対象として3週間ステロイド外用薬で加療したのち、尿素含有保湿薬(Canoderm[®] cream)を1日2回外用する群(22例)と何も保湿剤を外用しない群(22例)に分け、皮膚炎の再発の有無を検討している。6週間後に皮膚炎が再発した割合は尿素含有保湿薬外用群で32%、外用を行わなかった対照群で68%であった。また尿素含有保湿薬使用群の再発までの期間の中央値は180日以上(最長観察期間以上)であり、外用を行わなかった対照群では30日であった。

本邦では、川島ら²⁷が軽症から中等症のAD患者の寛解維持における保湿外用薬の有用性を検討している。彼らは、ヘパリン類似物質含有製剤を1日2回2週間塗布して寛解を維持し得た65名のAD患者を、ヘパリン類似物質含有製剤継続外用群と無処置群に割り付け、それから6週間後までの皮膚炎の再発率を検討した。その結果、ヘパリン類似物質含有製剤継続塗布群では32例中28例(87.5%)、無処置群では33例中20例(60.6%)が皮膚炎の再発がなく、継続塗布群における寛解維持効果が有意に高値であった。さらに6週間後までに再燃に至らなかった症例でも、無処置群では経過とともに皮膚所見およびかゆみが悪化する傾向があった。すなわち、保湿外用薬を継続的に外用することで、寛解期間が長期に維持され、かゆみも軽減した状態を保ち得ることが示された。

■ 保湿外用薬併用によるステロイド外用薬の使用量への影響

Grimaltら²⁸は、12か月齢以下の中等症から重症のAD患児173例を対象に、ステロイド外用薬と保湿外用薬(Exomega[®])を併用する群と、ステロイド外用薬のみで保湿外用薬を併用しないコントロール群に振り分けるランダム化試験を行い、6週間後までのステロイド外用薬使用量を検討した。治療開始後3週間のステロイド外用薬(high potency corticosteroids (Locatop[®]))使用量は、保湿外用薬を併用した群ではステロイド単独群より45.2%少なく、6週間では41.8%少なかった。また治療3週目に中等度から高度の乾燥症状を呈した患者数も、ステロイド単独群より保湿外用薬併用群のほうが有意に少なかった。すなわちステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することでステロイド外用薬の使用量を減少させ、さらに皮膚の乾燥症状の軽減においてもより有効であることが示された。

2008年のMsikaらの検討²⁹では、4から48か月齢の軽症から中等症のAD患者86例を対象に、隔日1回から1日2回のステロイド外用薬(Tridesonit[®] desonide 0.05%)と、1日2回の保湿外用薬(2% Sunflower oil Oleodistillate cream, STELATOPIA[®])塗布を組み合わせ、保湿外用薬併用の効果を検討している。3週間の治療期間で、1日2回ステロイド外用薬のみ外用した群と、2日に1回のステロイド外用薬に1日2回の保湿外用薬を併用した群では、治療開始1週間後および3週間後のSCORAD indexがいずれも有意に改善し、両群間でほぼ同等の効果が得られることが示された。

■ 入浴、シャワー浴の効果

2003年望月ら³⁰は、小学生のAD患児を対象に学校でのシャワー浴の有用性を検討している。彼らは5月から8週間、微温水による全身のシャワー浴を実施し、保護者または養護教諭による皮膚症状の評価を行った。シャワー浴が

遂行できた14例と遂行できなかった(8週間の間に2回以下のシャワー浴しかできなかった)6例を比較したところ、シャワー浴群ではシャワー浴開始後8週目で症状スコアの有意な改善がみられた。

亀好ら³¹は、小学校1年生から中学校2年生までの中等症以上のAD患児58名を対象とし、学校でのシャワー浴の効果を検討した。彼らはシャワー浴非実施群、シャワー浴4週間実施群、前半または後半の2週間のみシャワー浴実施群に割り付け、9月初めの開始時、2週間後、9月末ないし10月初めの4週間後の時点で皮膚科医により評価を行った。その結果、4週間後にはシャワー浴を4週間実施した群のみ開始時と比較して有意な改善がみられ、重症度別には重症以上の群で効果が明らかであった。また、2週間後の変化に注目すると、高温多湿で運動会の練習時期と重なった前半2週間(9月前半)のシャワー浴で有意な改善が認められた。これらの結果から、ADにおける日中のシャワー浴の有効性が示され、特に症状が重症以上で、気温が高く、運動会の練習などで汗をかくことの多い9月前半までのシャワー浴により高い効果が得られることが示された。

考察

前回のスキンケアのEBMでは、種々の保湿外用薬の中でも尿素、グリセリン、乳酸アンモニウム、セラミド、ヘパリン類似物質、ヒノキチオールなどの保湿成分を含む外用薬の有効性が確認された。今回の検討でも新たに精製ツバキ油¹⁷、合成セラミド¹⁸、海水濃縮ミネラル¹⁹⁻²¹などの成分を含む新たな保湿外用薬の有効性が報告され、そのほかにもジアミド誘導体配合入浴剤²²、シャワー時に使用する5% Dead sea salt²³、12% ammonium lactate および 20% urea²⁴を含む液状石鹸など、保湿外用薬以外のスキンケア製品のADに対する有効性が報告さ

れていた。

保湿外用薬間の比較では、ヘパリン類似物質、尿素製剤、ワセリンの検討があり²⁷、軽微なAD患者ではヘパリン類似物質がほかの2つの外用剤より高い角層水分量の改善効果を示した。

本来スキンケアに用いられる保湿外用薬は急性期のADの症状を治療するものではなく、軽症例における症状改善や、治療により鎮静化した皮膚炎の増悪を防ぐために使用されることが多い。そのため、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏により皮膚炎が改善したのち、保湿外用薬を外用することでどの程度寛解状態が維持できるかは重要な命題である。Szczepanowska²⁵らの報告では、ステロイド外用に加え保湿外用薬を併用した群と、ステロイド外用のみで保湿外用薬を併用しなかった群では、ステロイド中止2週間後ですでに臨床症状スコアおよび乾燥症状の有意な差が生じていた。また寛解期の保湿外用薬の有用性を再発率で検討した報告もあった。ステロイド外用薬治療後、6週間ヘパリン類似物質を併用した群と併用しなかった群の寛解維持率はそれぞれ87.5%、60.6%であり²⁷、ヘパリン類似物質による有意な再発抑制効果が認められた。このほか尿素含有保湿外用薬を使用した検討では、観察期間26週で保湿外用薬併用群の寛解維持率は68%、保湿外用薬を併用しなかった群の寛解維持率は32%であった²⁶。以上の結果より、ADの治療ではステロイド外用薬で症状が軽快したのちすぐに外用薬の使用を中止せず、保湿外用薬の外用を継続することで皮膚炎の再発を抑制できることが示された。

さらに急性期の治療期間中でも、ステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することで、ステロイド外用薬の量を大きく減ぜられる可能性が示された^{28,29}。なおこれらの検討は小児を対象として行われたが、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは「乳幼児、小児では原則として皮疹

の重症度が重症あるいは中等症では成人で使用しているステロイドのランクより1ランク低いステロイド外用薬を使用する」とあり、小児ADにおけるステロイド外用薬の副作用への注意を喚起している。そのため、保湿外用薬の併用が小児ADにおけるステロイド外用薬の使用量を減少させられるエビデンスが示されたことの意義は大きいと考えられる。

ADの治療では、適切な保湿外用薬の使用のほか、シャワー浴などにより汗や埃を除去し、皮膚を清潔に保つことの重要性は広く認識されていたが、近年、学校でのシャワー浴の効果について、初めて2つのエビデンスが報告された。とくに、汗をかきやすい時期に重症のAD患児がシャワー浴を行った結果³¹は、専門医により評価されており、意義が高いと考えられる。

おわりに



ADに対するスキンケアの有効性については、現在継続してエビデンスが蓄積されつつある。特に近年、ADの寛解を維持するための保湿外用薬の役割や、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏で治療を行う際の保湿外用薬の併用効果についてのエビデンスが報告され始めている。今後さらに具体的で細かな外用の方法や量などについての検討が期待される。

また入浴、シャワー浴などの日常生活におけるセルフケアについても、これからさらに高いレベルのエビデンスの蓄積が必要であろう。



スキ
ンケ
ア

参考文献



1. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 28-33.
2. Kantor I, Milbauer J, Posner M, Weinstock IM, Simon A, Thormahlen S. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 1993; 11: 157-166.
3. Larregue M, Debaux J, Audebert C, Gelmetti DR. Crème à base de lactate d'ammonium 6 % étude en double aveugle contrôlée, de l'action et de la tolérance chez l'enfant atteint de dermatite atopique. *Nouv Dermatol* 1996; 15: 720-1.
4. Lucy AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1997; 14: 321-4.
5. Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, Tuley MR, Baker MD. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research* 1998; 59: 227-33.
6. Wilhelm KP, Scholeremann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuel Dermatol* 1998; 24: 37-8.
7. Andersson AC, Lindberg M, Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treatment* 1999; 10: 165-9.
8. 中村 正, 高橋昭彦, 石田耕一, 佐藤広隆, 水野惇子. アトピー性皮膚炎及び乾皮症患者に対する「キュレルフェイスクリームエフェクティブ」の使用経験. *皮膚の科学* 2003; 2: 121-7.
9. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264-7.
10. Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol* 2001; 7: 209-13.
11. Loden M, Andersson AC, Andersson C, Bergbrant IM, Frodin T, Oman H, Sandstrom MH, Sarnhult T, Voog E, Sternberg B, Pawlik E, Preisler-Haggqvist A, Svensson A, Lindberg M. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in

- atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002 ; 82 : 45-7.
12. 水谷 仁, 高橋真智子, 清水正之, 刈谷 完, 佐藤広隆, 芋川玄爾. アトピー性皮膚炎患者に対する合成擬似セラミド含有クリームとの有用性の検討. *西日本皮膚* 2001 ; 63 : 457-61.
 13. 秦 まき, 戸倉新樹, 瀧川雅浩, 田村辰仙, 芋川玄爾. アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミド含有クリームの有用性の検討—尿素クリームとの比較—. *西日本皮膚* 2002 ; 64 : 606-11.
 14. 中村哲史, 本間 大, 柏木孝之, 坂井博之, 橋本喜夫, 飯塚 一. アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミドクリームとの有用性及び安全性の検討—ヘパリン類似物質含有軟膏との比較—. *西日本皮膚* 1999 ; 61 : 671-81.
 15. 小澤 麻紀, 田上八郎. アトピー性皮膚炎に対するヒノキチオール配合保湿クリームの使用経験. *皮膚の科学* 2002 ; 1 : 418-23.
 16. 川島 眞, 沼野香世子, 石崎千明. アトピー性皮膚炎患者の皮膚生理学的機能異常に対する保湿剤の有用性. *日皮会誌* 2007 ; 117 : 969-77.
 17. 濱田 学, 行徳隆裕, 佐藤さおり, 松田哲男, 松田知子, 絹川直子, 古江増隆. アトピー性皮膚炎患者に対するツバキ油スプレアの安全性及び有用性の検討. *西日皮膚* 2008 ; 70 : 213-8.
 18. 松木勇人. アトピックドライスキンにおけるバリアー障害の回復の意義 バリアークリームの塗布と無塗布との比較解析. *西日皮膚* 2006 ; 68 : 413-21.
 19. 松中 浩, 阿部淑子, 大江昌彦, 錦織千佳子, 宮地良樹. オリゴマリン®(濃縮海水ミネラル成分)のアトピックドライスキンへの使用経験. *皮膚の科学* 2004 ; 3 : 73-83.
 20. 中村元信, 田中香代, 阿部淑子, 松中浩, 橋尚志, 錦織千佳子, 宮地良樹. スキンケアによるアトピックドライスキン患者のQOLの向上. *Aesth Dermatol* 2004 ; 14 : 64-72.
 21. 近藤直子, 花田勝美, 榎 幸子, 松中 浩. 乾燥性皮膚に対する濃縮海水ミネラル成分(オリゴマリン®)配合スキンケア剤の安全性および有用性の検討. *西日本皮膚科* 2005 ; 67 : 173-8.
 22. 柴垣直孝, 猪爪隆史, 安藤典子, 北村玲子, 水谷三記子, 長阪晶子, 清水 顕, 島田眞路. ジアミド誘導体配合入浴剤のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討. *西日皮膚* 2005 ; 67 : 152-9.
 23. Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005 ; 44 : 151-7.
 24. Amichai B, Grunwald MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy in AD of liquid soap containing 12% ammonium lactate + 20% urea. *Clin Exp Dermatol* 2009 ; 25 : 606-12.
 25. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski LC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis : a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 ; 19 : 614-8.
 26. Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, Wallberg P, Berne B, Edlund F, Lodén. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis : a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 ; 23 : 1267-72.
 27. 川島 眞, 林 伸和, 乃木田俊辰, 柳澤恭子, 水野博子. アトピー性皮膚炎の寛解維持における保湿剤の有用性の検討. *日皮会誌* 2007 ; 117 : 1139-45.
 28. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis : a randomized controlled study. *Dermatology* 2007 ; 214 : 61-7.
 29. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis : SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008 ; 25 : 606-12.
 30. 望月博之, 滝沢琢己, 荒川浩一, 加藤政彦, 徳山研一, 森川明廣, 牛久英雄. アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日本小児科学会雑誌* 2003 ; 107 : 1342-46.
 31. 亀好良一, 望月 満, 高路 修, 平郡隆明, 田中麻衣子, 秀 道広. アトピー性皮膚炎に対する学校でのシャワー浴の効果. *アレルギー* 2008 ; 57 : 130-7.

Japan Today

Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008

Naomi Kondo,^{1,5} Toshiyuki Nishimuta,^{2,5} Sankei Nishima,^{3,5} Akihiro Morikawa,^{4,5} Yukoh Aihara,⁵ Toru Akasaka,⁵ Akira Akasawa,⁵ Yuichi Adachi,⁵ Hirokazu Arakawa,⁵ Takao Ikarashi,⁵ Toshiichi Ikebe,⁵ Toshishige Inoue,⁵ Tsutomu Iwata,⁵ Atsuo Urisu,⁵ Motohiro Ebisawa,⁵ Yukihiro Ohya,⁵ Kenji Okada,⁵ Hiroshi Odajima,⁵ Toshio Katsunuma,⁵ Makoto Kameda,⁵ Kazuyuki Kurihara,⁵ Yoichi Kohno,⁵ Tatsuo Sakamoto,⁵ Naoki Shimojo,⁵ Yutaka Suehiro,⁵ Kenichi Tokuyama,⁵ Mitsuhiko Nambu,⁵ Yuhei Hamasaki,⁵ Takao Fujisawa,⁵ Takehiko Matsui,⁵ Tomoyo Matsubara,⁵ Mitsufumi Mayumi,⁵ Tokuko Mukoyama,⁵ Hiroyuki Mochizuki,⁵ Koichi Yamaguchi⁵ and Shigemi Yoshihara⁵

¹Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, ⁵Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Gifu, ²National Hospital Organization, Shimoshizu National Hospital, Chiba, ³Department of Pediatrics, National Fukuoka Hospital, Fukuoka and ⁴Department of Pediatrics and Developmental Medicine, Gunma University, Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

Abstract The fourth version of the Japanese Pediatric Guidelines for the Treatment and Management of Bronchial Asthma 2008 (JPGL 2008) was published by the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology in December 2008. In JPGL 2008, the recommendations were revised on the basis of the JPGL 2005. The JPGL 2008 is different to the Global Initiative for Asthma guideline in that it contains the following items: a classification system of asthma severity; recommendations for long-term management organized by age; a special mention of infantile asthma; and an emphasis on prevention and early intervention. Here we show a summary of the JPGL 2008 revising our previous report concerning JPGL 2005.

Key words acute attacks, childhood asthma, prevention, guideline, long-term management.

After the publication of the first version of the Japanese Pediatric Guidelines for the Treatment and Management of Bronchial Asthma (JPGL) in 2000, the pediatric asthma mortality rate decreased in Japan. However, the methodology of asthma treatment has evolved over the years, and the JPGL were revised in 2002, 2005, and 2008^{1,2} by the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (JSPACI). In the JPGL 2008, we revised our recommendations on the basis of the JPGL 2005. The JPGL 2008 is different to the Global Initiative for Asthma (GINA) guideline 2006³ in that it contains the following items: a classification system of asthma severity; recommendations for long-term management organized by age; a special mention of infantile asthma; and an emphasis on prevention and early intervention.¹

Here we show a summary of the JPGL 2008 revising our previous report concerning JPGL 2005.⁴

Definition, pathophysiology, diagnosis, and classification of childhood asthma

In previous years, asthma was defined as a respiratory disease involving a chronic airway inflammation, airway remodeling,

and recurrent symptoms of airway narrowing, including episodes of dyspnea, wheezing, and coughing. Patients commonly show bronchial hyperresponsiveness associated with chronic allergic inflammation of the airway, mainly due to environmental allergens.^{4,5}

Similarly to adult asthma, childhood asthma is also considered to be a chronic inflammatory airway disease. However, there are some differences between children and adults in the mechanism of an asthma attack, and the pathophysiology of asthma attacks in children is not fully understood.

An assessment of the severity of a patient's asthma attacks is essential in developing a plan for the adequate treatment and management of the disease. Childhood asthma attacks are classified into four stages of severity: mild attacks, moderate attacks, severe attacks, and acute respiratory failure. The criteria for each of these stages are shown in Table 1.

With regard to the percentage of peak expiratory flow (PEF), GINA guidelines and other guidelines established in Japan have adopted PEF measured after β_2 -agonist inhalation, as a reference point. This PEF reflects airflow limitation and reversibility, and is useful for evaluating the severity of attacks.⁶ In the JPGL 2008, similarly to JPGL 2005, it is recommended that PEF should be measured both before and after β_2 -agonist inhalation.

Regarding the severity of asthma, the classification system outlined by the JSPACI has been used for a long time and it includes mild asthma, moderate asthma, and severe asthma.

Correspondence: Naomi Kondo, MD PhD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan. Email: nkondo@gifu-u.ac.jp

Received 5 November 2009; accepted 19 November 2009.

Table 1 Severity of asthma attack

	Breathless wheezing	Retraction	Prolongation of expiration	Symptoms		Cyanosis	Respiratory rate	PEFR		SpO ₂ (Room air) (%)	PaCO ₂ (mmHg)
				Posture	Posture			Before β_2 inhalation (%)	After β_2 inhalation (%)		
Mild attack	(±)	(-)(+)	(-)	Lying down	(-)	↑	>60	>80	≥96	<41	
Moderate attack	(++)	(+)	(+)	Sitting	(-)	↑↑	30-60	50-80	92-95	<41	
Severe attack	(++)	(++)	(++)	Leaning forward	(±)	↑↑	<30	<50	≤91	41-60	
Respiratory attack	(±)(-)	(++)	(++)	-	(+)	Unstable	n.m.	n.m.	<91	>60	

n.m. not measured; PaCO₂, carbon dioxide partial pressure; PEFR, peak expiratory flow rate; SpO₂, oxygen saturation.

However, we adopted the GINA guidelines as a model for JPGL 2002: intermittent, mild persistent, moderate persistent, and severe persistent asthma (Table 2). The long-term management criteria in the JPGL 2008 were also divided into four steps that were coordinated with the GINA or Japanese adult asthma guidelines. However, a step for the same condition is graded to be more severe in JPGL 2008 than in other guidelines, in order for it to be more useful in clinical practice for childhood asthma. For example, in the case of symptoms occurring less than once a week, the grade is intermittent in the GINA guidelines, but it is mild persistent in JPGL 2008 as well as in JPGL 2005.

Epidemiology of childhood asthma

At present, two survey methods are utilized in Japan: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)⁷ and the American Thoracic Society – Division of Lung Diseases (ATS-DLD) modified Japanese version.⁸ The ISAAC survey includes cases of asthma ranging from mild to severe, and the ATS-DLD survey includes only typical cases of asthma with dyspnea. Therefore, the reported prevalence is different depending on the survey method used. The prevalence of asthma symptoms determined using ISAAC is 2–2.5-fold higher than that determined using ATS-DLD. ATS-DLD is often used in Japan, which shows a 7–8% prevalence of asthma.

Nishima *et al.* reported that the prevalence of asthma based on an ATS-DLD survey performed in elementary schools at the same time each year was 3.2% in 1982, 4.6% in 1992, and 6.5% in 2002, indicating a twofold increase within 20 years.^{9,10} These results show that the prevalence of asthma in Japan is increasing, particularly in children. The JPGL 2008 revision includes the latest epidemiological data.

Risk factors and prevention of asthma in infants and children

The risk factors for childhood asthma are listed in the JPGL 2008, as shown in Table 3. The assessment of newborns and infants is important for evaluating the risk factors for childhood asthma. The influences of smoking during pregnancy and viral respiratory infections including respiratory syncytial virus, rhinovirus, and influenza virus as risk factors for asthma development and asthma exacerbation are becoming more obvious.^{11,12}

Three levels of prevention have been described and, in relation to asthma, include primary, secondary and tertiary preventions as shown in Table 4.¹³

A prerequisite for establishing any form of preventive strategy is to have reliable markers that predict the progression of a disease, but to date there are no such markers available for asthma. At all levels of prevention, many of the issues remain speculative and have yet to be tested in appropriate long-term controlled clinical studies, though many such studies are in progress.

The usefulness of early intervention with inhaled corticosteroids and other anti-inflammatory drugs in the early phase of asthma development has also been discussed in the JPGL 2008.

Table 2 Differences in classification of asthma severity

JPGL 2008	GINA 2006
Step1: Intermittent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms less than several times a year • Brief exacerbation 	Step1: Intermittent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms less than once a week • Nocturnal symptoms not more than twice a month
Step2: Mild persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms less than once a week • Normal daily life 	Step2: Mild persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms more than once a week • Nocturnal symptoms more than twice a month
Step3: Moderate persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms more than once a week • Sometimes, moderate or severe attack 	Step3: Moderate persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms daily • Nocturnal symptoms more than once a week
Step4: Severe persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms daily • Moderate or severe attack more than several times a week • Troubles in daily life 	Step4: Severe persistent <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms daily • Frequent exacerbations • Frequent nocturnal symptoms

GINA, Global Initiative for Asthma; JPGL 2008, Japanese Pediatric Guidelines for the Treatment and Management of Asthma 2008.

Acute attacks in childhood asthma

Home management of patients

Asthma symptoms vary widely in severity, ranging from mild attacks of wheezing to severe acute respiratory failure. Physicians should provide detailed information for home management to each patient and/or parent, including how to observe asthmatic symptoms and how to use drugs for the control or relief of asthma attacks and timing of visiting a medical facility. Repeated instructions on the proper inhalation techniques of β 2-agonists are also necessary.

Management in a medical facility (Tables 5–7, organized by age)

Management plans should be determined when patients are admitted to a medical facility for an asthma attack. It is useful to

Table 3 Potential Risk Factors of Asthma

- (1) **Host factors**
 1. Family history and gender
 2. Genetic predisposition
 - Allergy (Atopy)
 - Airway hyperresponsiveness
 - Obesity and low birthweight
 3. Genes
- (2) **Environmental factors**
 1. Allergens
 - Inhalations
 - Foods
 2. Respiratory infections
 - Virus
 - Mycoplasma, Chlamydia
 3. Air pollution
 - Passive and active smoking
 - Indoor and outdoor air pollutants
 - Others
 4. Others
 - Weather changes
 - Exercise and hyperventilation
 - Extreme emotional expression
 - Drugs
 - Menstruation
 - Respiratory complications

measure percutaneous arterial oxygen saturation (SpO₂) and PEF to evaluate the severity of acute attacks (Tables 5–7). Inhaled β 2-agonists should be used as an initial therapy, and a treatment suitable for each symptom should then be selected. During moderate attacks, inhaled β 2-agonists should be used several times every 20–30 min. In addition, systemic corticosteroids (by i.v. or p.o.) and/or aminophylline (by drip infusion, the target serum theophylline concentration is 8–15 μ g/mL and ~10 μ g/mL in patients <2 years) should be administered. Administration therapy is necessary during severe attacks and for moderate attacks that fail to improve despite the therapies. In addition to the therapies already mentioned, a continuous inhalation of isoproterenol should also be administered during severe attacks and

Table 4 Three levels of prevention for asthma¹³

- Primary prevention** is introduced before exposure to risk factors known to be associated with a disease.
 - The goal is to prevent the onset of disease in susceptible (at-risk) individuals.
 - This is not yet possible in asthma.
 - Increasing evidence indicates that allergic sensitization is the most common precursor to the development of asthma.
 - As sensitization can occur antenatally, much of the focus of primary prevention will likely be on perinatal interventions.
- Secondary prevention** is employed after primary sensitization to allergen(s) has occurred, but before there is any evidence of disease.
 - The aim is to prevent the establishment of chronic, persistent disease in people who are susceptible and who have early signs of the disease.
 - This is currently being investigated in asthma.
 - Secondary prevention of asthma is likely to focus very specifically on the first year or two of life.
- Tertiary prevention** involves avoidance of allergens and nonspecific triggers when asthma is established.
 - The goal is to prevent exacerbations or illness that would otherwise occur with exposure to identified allergens or irritants.
 - It is considered that tertiary prevention should be introduced when the first signs of asthma have occurred.
 - However, increasing evidence suggests that the histopathology of the disease is fully established by the time asthma symptoms occur.

Table 5 Management of exacerbations in hospital (6–15 years)

	Mild	Moderate	Severe	Respiratory failure
Initial	β 2-agonist inhalation	Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation (SpO ₂ <95%)	Admit to hospital Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation i.v. drip Systemic glucocorticosteroids (i.v.) Aminophylline (d.i.v.)	Admit to hospital Continuous isoproterenol inhalation O ₂ inhalation i.v. drip Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.) Aminophylline (d.i.v.)
Additional	Repeat β 2-agonist inhalation [†]	Systemic glucocorticosteroids (i.v. or p.o.) and/or Aminophylline (d.i.v.) Consideration for admission to hospital	Continuous isoproterenol inhalation Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.)	Continuous isoproterenol inhalation Correct acidosis Intubation Mechanical ventilation Anesthetics (consideration)

[†]Every 20–30 min, max 3 times. d.i.v., intravenous drip infusion; i.v., intravenous; p.o., per os; SpO₂, oxygen saturation.

Table 6 Management of exacerbations in hospital (2–5 years)

	Mild	Moderate	Severe	Respiratory failure
Initial	β 2-agonist inhalation	Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation (SpO ₂ <95%)	Admit to hospital Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation i.v. drip Systemic glucocorticosteroids (i.v.) Aminophylline (d.i.v.) [‡]	Admit to hospital Continuous isoproterenol inhalation O ₂ inhalation i.v. drip Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.) Aminophylline (d.i.v.) [‡]
Additional	Repeat β 2-agonist inhalation [†]	Systemic glucocorticosteroids (i.v. or p.o.) and/or Aminophylline (d.i.v.) [‡] Consideration for admission to hospital	Continuous isoproterenol inhalation Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.)	Continuous isoproterenol inhalation Correct acidosis Intubation Mechanical ventilation Anesthetics (consideration)

[†]Every 20–30 min, max 3 times. [‡]A well-informed pediatrician is required. d.i.v., intravenous drip infusion; i.v., intravenous; p.o., per os; SpO₂, oxygen saturation.

Table 7 Management of exacerbations in hospital (<2 years)

	Mild	Moderate	Severe	Respiratory failure
Initial	β 2-agonist inhalation	Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation (SpO ₂ <95%)	Admit to hospital Repeat β 2-agonist inhalation [†] O ₂ inhalation i.v. drip Systemic glucocorticosteroids (i.v.)	Admit to hospital Continuous isoproterenol inhalation O ₂ inhalation i.v. drip Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.)
Additional	Repeat β 2-agonist inhalation [†]	Admit to hospital Systemic glucocorticosteroids (i.v. or p.o.) i.v. drip Aminophylline (d.i.v.) (consideration) [‡]	Continuous isoproterenol inhalation Repeat systemic glucocorticosteroids (i.v.) Aminophylline (d.i.v.) (consideration) [‡]	Intubation Mechanical ventilation Aminophylline (d.i.v.) (consideration) [‡] Anesthetics (consideration)

[†]Every 20–30 min, max 3 times. [‡]Exercise caution. A well-informed pediatrician is required. d.i.v., intravenous drip infusion; i.v., intravenous; p.o., per os; SpO₂, oxygen saturation.

respiratory failure.¹⁴ If the respiratory condition fails to improve, endotracheal intubation and mechanical ventilation must be considered. Oxygen inhalation can also be considered during moderate attacks, and the SpO₂ should be maintained at 95% or higher (Tables 5–7).

The therapy regimen can also be utilized for infantile asthma, except for the use of aminophylline. When administering aminophylline by drip infusion, theophylline metabolism varies according to fever and other factors. The serum theophylline concentration should therefore be monitored as closely as possible, and the dosage should be corrected to ≤10 µg/mL. It is assumed that infantile asthma patients are usually hospitalized in the middle of an attack, and steroid administration, fluid therapy and continuous i.v. infusion of aminophylline should be considered with caution to avoid overdosing the patient.

Medication plan for long-term management of childhood asthma

The medication plan in the JPGL 2008 as well as the JPGL 2005 is divided into three age brackets: older children, younger children, and infants. The medication plan for long-term management was simplified and reconstructed in the JPGL 2008 and inhaled corticosteroids (ICS) and other anti-inflammatory drugs are the recommended treatment options (Tables 8–10).

An important factor in the long-term medication plan is continuous monitoring in order to control asthma symptoms. Regular follow-up monitoring should be performed every 1 or 2 months, including a record of symptoms in an asthma diary, measurement of PEF, sleep and exercise habits, and the frequency of β₂-agonist use.

The control of childhood asthma can be achieved in almost all patients. Successful control is defined as follows: (i) a minimal

need for β₂-agonists; (ii) no symptoms, including nocturnal symptoms; (iii) no absence from school classes; (iv) no limitations on activities, including exercise; (v) minor PEF circadian variation; (vi) normal PEF; and (vii) normal airway hypersensitivity (no exacerbation despite exercise or cool air aspiration). The final aim is the remission and cure of the asthma.

When satisfactory asthma control is maintained for several weeks or months, the treatment can be stepped down carefully, as long as the symptom-free condition is maintained. At each step-down, the β₂-agonist use should be reduced first. If poor control is observed, the treatment should be immediately stepped up. Once satisfactory control of asthma is obtained, treatment can be cautiously stepped down again.

As severity is changed by the therapies administered (apparent severity), the actual severity should be determined considering the therapies, as shown in Table 11.

In JPGL 2008, the Japanese Pediatric Asthma Control Program (JPAC) and Childhood Asthma Control test (C-ACT) are shown for the judgment of a successful long-term management.^{15,16}

Treatment of intermittent asthma (step 1)

In intermittent asthma, symptomatic therapy is administered to each patient (Tables 8–10).

Treatment of mild persistent asthma (step 2)

In older children, ICS are used as the first-choice medication, and 100 µg/day of fluticasone propionate (FP) or hydrofluoroalkane (HFA)-beclomethasone dipropionate (BDP) should be administered twice daily (morning and night) using auxiliary equipment such as a mask (Table 8). Leukotriene receptor antagonists (LTRA) and/or disodium cromoglycate (DSCG) are used alone

Table 8 Long-term asthma management (6–15 years)

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4
Basic	Symptomatic therapy	ICS (FP or BDP 100 µg/day) or • LTRA [†] and/or • DSCG	ICS (FP or BDP 100–200 µg/day)	ICS (FP or BDP 200–400 µg/day) plus one or more • LTRA [†] • Sustained-release theophylline (p.o.) • DSCG • LABA (tape, p.o. or LABA inhalation) Or SFC (100/200 µg/day) only Glucocorticosteroids (p.o.)
Additional	• LTRA [†] and/or • DSCG	Sustained-release theophylline (p.o.)	plus one or more • LTRA [†] • Sustained-release theophylline (p.o.) • DSCG • LABA (tape, p.o. or LABA inhalation) or SFC (50/100–100/200 µg/day) only	(Short-term consideration) Hospitalization at a medical institution (consideration)

[†]There are anti-allergic drugs such as histamine H1 antagonists and Th2 cytokine inhibitors other than LTRA. BDP, beclomethasone dipropionate; DSCG, disodium cromoglycate; FP, fluticasone propionate; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β₂-agonists; LTRA, leukotriene receptor antagonist; p.o., per os; SFC, salmeterol/fluticasone propionate combination.